

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Nadja Jungmann, et al. **Examiner:** Unassigned
Serial No: To be assigned **Art Unit:** Unassigned
Filed: Herewith **Docket:** 17350
For: COSMETIC PREPARATIONS
COMPRISING ACTIVE INGREDIENTS
IN MICROCAPSULES
Dated: February 9, 2004

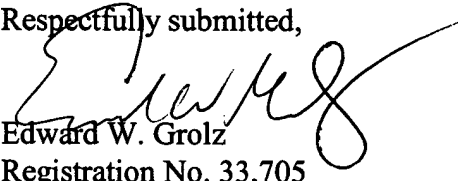
Commissioner for Patents
United States Patent Office
Alexandria, VA 23313-1450

CLAIM OF PRIORITY

Sir:

Applicant in the above-identified application hereby claims the right of priority in connection with Title 35 U.S.C. §119 and in support thereof, herewith submits a certified copy of German Patent Application No. 10306604.7 filed on February 18, 2003.

Respectfully submitted,


Edward W. Grolz
Registration No. 33,705

Scully, Scott, Murphy & Presser
400 Garden City Plaza
Garden City, New York 11530
(516) 742-4343

CERTIFICATE OF MAILING BY EXPRESS MAIL

Express Mail Mailing Label Number: EV244124446US
Date of Deposit: February 9, 2004

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service Express Mail Post Office to Addressee service under 37 C.F.R. §1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner For Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Dated: 2/9/04


Edward W. Grolz

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 06 604.7

Anmeldetag: 18. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Goldschmidt AG,
Essen, Ruhr/DE

Bezeichnung: Kosmetische Zubereitungen mit
Wirkstoffen in Mikrokapseln

IPC: A 61 K 7/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

G o l d s c h m i d t AG, Essen

Kosmetische Zubereitungen mit Wirkstoffen in Mikro kapseln

Gegenstand der Erfindung sind kosmetische Zubereitungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie Wirkstoffe in einer Mikroverkapselung enthalten, deren Kapselwandmaterial im pH-Bereich der Haut durchlässig und/oder abgebaut wird.

Wenn es darum geht, besondere Wirkungen von Kosmetikprodukten zu erreichen und auszuloben, sind die Inhaltsstoffe ein zentrales Thema. Das hohe Niveau der angebotenen Inhalts- und Rohstoffe in kosmetischen Formulierungen wird kontinuierlich erweitert, da Verbraucher an anspruchsvollen und wirksamen Produkten interessiert sind, welche den Effekten des Älterwerdens entgegenwirken können. Dabei richtet sich das Interesse der Kosmetikhersteller auch auf Wirkstoffe, die in der Lage sind die Haut zu revitalisieren oder vor den Folgen der Lichtalterung zu schützen. Dienten solche Stoffe in der Vergangenheit primär der Glättung und Feuchtigkeitsbildung der Haut, so werden sie heute durch eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien mit physiologischer Wirkung ergänzt. Beispiele hierfür sind Vitamine, Fruchtsäuren oder auch Ceramide. Hierbei ist auch die Art und Weise wie solche Wirkstoffe stabilisiert werden von zunehmender Bedeutung. In der Kosmetik besteht ein hohes Interesse an Wirkstoffen, die in wässriger oder auch in wasserhaltigen Systemen stabil gelagert werden können.

Es ist zum Zwecke der Anwendung eines oder mehrerer kosmetischer Hautwirkstoffe und/oder Aromastoffe und/oder Nahrungsergänzungsmittel wünschenswert, diese zu verkapseln oder mit einem Überzug zu versehen. Insbesondere ist

diese Maßnahme für thermolabile, oxidationsempfindliche Stoffe oder auch leichtflüchtige Duftstoffe geeignet.

5 Verkapselungen sind dann sinnvoll, wenn Wirkstoffe geschützt und länger haltbar gemacht werden sollen, wenn sie gut in die Haut penetrieren, gleichmäßig verteilt und kontrolliert freigesetzt werden sollen.

10 Das Ziel einer Mikroverkapselung kann daher unterschiedlichen Zwecken dienen, wie dem des gesteuerten Freisetzungsverhaltens eines Wirkstoffs (controlled release), der Umhüllung flüssiger Substanzen, einer Maskierung oder Schutz des Kernmaterials, der Reduzierung der Flüchtigkeit sowie der Verbesserung der Verträglichkeit
15 mit anderen Stoffen z. B. für die Compoundierung.

Unter dem Begriff "Mikrokapseln" werden erfindungsgemäß Partikel und Aggregate verstanden, die einen inneren Raum oder Kern enthalten, der mit einem festen, gelierten,
20 flüssigen oder gasförmigen Medium gefüllt ist und von einer kontinuierlichen Hülle aus filmbildenden Polymeren umschlossen (verkapselt) sind. Diese Teilchen besitzen vorzugsweise kleine Abmessungen.

25 Zusätzlich können die mikroskopisch kleinen Kapseln ein oder mehr Kerne im kontinuierlichen Verkapselungsmaterial, bestehend aus einer oder mehreren Lagen, verteilt enthalten.

30 Bevorzugt sind einkernige Mikrokapseln mit einer kontinuierlichen Hülle.

Die Herstellung von Mikrokapseln wurde in der Literatur des Standes der Technik ausführlich beschrieben und ist
35 mittels bekannten reaktiven und nichtreaktiven Verfahren

zugänglich, wie Lösungsmittelverdampfung, Fällungsverfahren, Koazervation, Grenzflächenpolykondensation etc.

Die Lösungsmittelverdampfung wird zur Herstellung von Reservoir- und Matrixsystemen genutzt, dazu gehören u.a. Sprühtrocknung und Trommel-Coating.

Beim Fällungsverfahren wird das polymere Wandmaterial in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel gelöst und der zu verkapselnde Wirkstoff darin dispergiert. Die Dispersion wird dann unter intensiver Durchmischung in die kontinuierliche wässrige Phase eingebracht.

Unter Koazervation versteht man die Separation einer kolloidalen Dispersion (flüssig/flüssig oder fest/flüssig) in einer Phase mit hohem Gehalt an flüssigem dispergierten Material (Koazervat) und eine Phase mit niedrigem Gehalt hervorgerufen durch äußere Einflüsse.

Bei der Technik der Grenzflächenpolykondensation wird im Gegensatz zu den anderen verwendeten Mikroverkapselungsverfahren wie Lösungsmittelverdampfung oder Koazervation, die sich bereits fertiger Polymere als Coatingmaterialien bedienen, die Schale erst im Verlauf des Verkapselungsprozesses aus den entsprechenden Monomeren gebildet.

Verkapselungsmaterialien sind üblicherweise natürliche, halbsynthetische oder synthetische anorganische und insbesondere organische Materialien.

Natürliche organische Materialien sind beispielsweise Gummiarabicum, Agar Agar, Agarose, Maltodextrine, Algin-säure bzw. ihre Salze, z. B. Natrium- oder Calciumalginat, Liposomen, Fette und Fettsäuren, Cetylalkohol, Col-

lagen, Chitosan, Lecithine, Gelatine, Albumin, Schellack, Polysaccaride, wie Stärke oder Dextran, Cyclodextrine, Sucrose und Wachse.

5 Halbsynthetische Verkapselungsmaterialien sind unter anderem chemisch modifizierte Cellulosen, insbesondere Celluloseester und -ether, z. B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Carboxymethylcellulose, sowie Stärkederivate,
10 insbesondere Stärkeether und -ester.

Synthetische Verkapselungsmaterialien sind beispielsweise Polymere wie Aminoharze, Polyacrylate, Polyamide, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon, Organopolysiloxane.
15

Die Modifizierung betrifft z. B. den Vernetzungsgrad der Polymere, die im wesentlichen die Durchlässigkeit der Hülle bestimmt, aber auch die chemische Zusammensetzung
20 des Polymers, die für die Verträglichkeit zwischen Verkapselungs- und Kernmaterial verantwortlich ist.

Die Mikro kapseln können in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren hinsichtlich Form und Größe in weitem Rahmen variieren, sie sind jedoch bevorzugt näherungsweise knollen- oder kugelförmig und haben je nach den in ihrem Inneren enthaltenen Substanzen einen Durchmesser im Nanometerbereich (visuell nicht erkennbar, "unsichtbar") bis
25 hin zum Millimeterbereich.

30 Unsichtbare Mikro kapseln haben vorzugsweise einen Durchmesser im Bereich von 20 bis 500 nm, vorzugsweise 50 bis 200 nm.

Die sichtbaren Kapseln sind größer als 500 Mikrometer im Durchmesser und aufgrund verkapselter Pigmente farbig. Man findet sie in Duschgelen, Haarpflegeprodukten und Zahncremes.

5

Die erfindungsgemäß verwendeten Mikrokapseln liegen bevorzugt im Bereich von 1 bis 1.000 μm insbesondere von 10 bis 200 μm . Einige der Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln zeichnen sich dadurch aus, dass drastische Herstellungsbedingungen mit Reaktionstemperaturen oberhalb von 100 °C benötigt werden. Derartige Verfahren sind zur Verkapselung kosmetischer Wirkstoffe nicht geeignet, denn oftmals wird unter solchen Bedingungen der zu verkapselnde Wirkstoff größtenteils bzw. in ungünstigen Fällen sogar vollständig zersetzt.

Die Freisetzung der Substanzen aus den Mikrokapseln erfolgt üblicherweise während der Anwendung der sie enthaltenden Zubereitungen durch Zerstörung der Hülle infolge mechanischer, thermischer, chemischer oder enzymatischer Einwirkung. Auch diese Öffnungsvarianten sind mitunter nicht ohne Auswirkung auf die wertvolle biologische Aktivität der verkapselten Inhaltsstoffe.

In kosmetischen Formulierungen für die Behandlung auch der normalen Haut, insbesondere aber empfindlicher, irritierter und ganz besonders in der Babypflege ist es aus naheliegenden Gründen jedoch oftmals problematisch oder unmöglich derartige mikroverkapselte Wirkstoffe anzuwenden.

Besonders wichtig für Anwendungen in kosmetischen Formulierungen ist der Grad der Penetration der mikroverkapselten Wirkstoffe in die Haut - verbunden mit einer Depotwirkung in der Hornschicht bzw. der Epidermis. Eine

tiefe Penetration (transdermale Permeation) ist dabei eher pharmazeutischen Anwendungen vorbehalten.

Bei der Hautpflege muß weiterhin darauf geachtet werden,
5 den Säureschutzmantel der Haut nicht durch ungeeignete Zusatzmittel zu schädigen sondern ihn zu erhalten und zu unterstützen, d.h. die "natürlichen" Umgebungsbedingungen weitgehend zu erhalten.

10 Die Oberfläche der Haut ist mit einem dünnen Film aus Hautfett, Schweiß und Aminosäuren überzogen. Die Bedeutung dieser sauren Eigenschaft der Hautoberfläche drückt sich im sogenannten "Säureschutzmantel" aus. Mit dem Begriff "Säureschutzmantel" ist gemeint, dass der
15 Schutzfilm aus Fett und Wasser selbst wirkt wie eine ganz schwache Säure ("pH-Wert").

Neuere Forschungsergebnisse belegen, dass der saure pH-Wert der Hornschicht für die Bildung und Strukturierung
20 der epidermalen Lipide und somit der Permeabilitätsbarriere eine essentielle Rolle spielt. Diese Untersuchungen zeigen, dass ein saures Milieu wichtig ist zur:

- Aktivierung der Enzyme für die Synthese wichtiger epidermaler Lipide,
25
- Ausbildung der Doppellipidmembran,
- Normalisierung der Hornschichtbarriere nach mechanischer oder chemischer Schädigung.

30 Durch nähere Betrachtung der Bestandteile des Hydrolipidfilms wird deutlich, warum dieser Schutzfilm 1928 erstmalig von Schade und Marchionini als Säureschutzmantel bezeichnet wurde:

- Schweiß enthält Milchsäure und verschiedene Aminosäuren,
- Talg enthält freie Fettsäuren,
- Aus dem Verhornungsprozess stammen Aminosäuren und Pyrrolidoncarbonsäure.

Die oberste Hautschicht ist aus übereinander geschichteten Zellen aufgebaut, die locker vergleichbar wie Dachziegel übereinander liegen. Das Material für diese Schicht ist eigentlich Hautabfall aus toten und platten Hornzellen. Diese sind durch Hautfette oder Lipide und Feuchtigkeit verklebt. Weil Fett Wasser abweist, wirkt diese Fett-Feuchtigkeits-Mischung in der Oberhaut nach außen wie ein Regenmantel. Gleichzeitig verhindert sie, dass unsere Haut zu viel Feuchtigkeit von innen durch Körperwärme verdunstet. Wasserlösliche Schadstoffe haben kaum eine Chance, diese Barriere zu durchdringen. Das Gleiche gilt aber auch für wasserlösliche Pflegestoffe. Fettlöslichen Wirkstoffen gelingt es leichter, in die Haut einzudringen.

Anforderungen die idealer Weise an ein Verkapselungssystem für kosmetische Wirkstoffe gestellt werden, sind daher vielfältig. Neben einem schonenden und schnellen Einschlussverfahren, welches einfach durchführbar sein soll und sich zur Herstellung von Mikrokapseln mit konstanter Qualität eignet, soll der zu verkapselnde Wirkstoff möglichst vollständig umhüllt sein, weil nur dann ein hinlänglicher Schutz gegeben ist. Vorzugsweise geschieht die Herstellung der Mikrokapseln in einem einfachen Einschnittverfahren und benutzt als Wandmaterial kommerziell erhältliche Polymere, die sich durch eine definierte chemische Zusammensetzung auszeichnen. Bei der Wahl des Polymermaterials ist weiterhin zu berücksichtigen, dass keine unerwünschten Hautreaktionen hervorgerufen werden und dass die Art des Freisetzungsmechanismus so ein-

gestellt werden kann, dass eine Beeinträchtigung des Haut-säureschutzmantels nicht erfolgt.

5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat darin bestanden, kosmetische Zubereitungen für die Behandlung der Haut welche die Wirkstoffe in einer Mikroverkapselung enthalten bereit zu stellen welche eine breite Vielfalt der bereits erwähnten Anforderungskriterien erfüllen und den Wirkstoff nach Aufbringen auf die Haut kontinuierlich
10 freisetzen ohne den Säureschutzmantel der Haut zu beeinträchtigen.

Besondere Vorteile bietet dabei ein Polymersystem, in welchem kosmetische Wirkstoffe nur geringe Löslichkeit
15 aufweisen, da in einem solchen Polymergegemisch der Wirkstoff ein hohes Bestreben hat, das Polymer zu verlassen. Die geringe Dichte des Systems sorgt zusätzlich für kurze Diffusionswege.

20 Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich durch die Verwendung eines Copolymers auf Basis von 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, Methylmethacrylat und n-Butylmethacrylat als Verkapselungsmaterial für die Wirkstoffe, Mikro kapseln für die Einarbeitung in kosmetischen Formulierungen herstellen lassen, die die Wirkstoffe bei dem
25 pH-Wertbereich des Säuremantels der Haut - üblicherweise zwischen ca. 4,6 bis ca. 6,0 - über einen längeren Zeitraum kontrolliert abgeben.

Die Verwendung zusätzlicher Agenzien oder die Anwendung
30 mechanischer Energie zum Durchlässigmachen des Kapselwandmaterials ist nicht mehr erforderlich.

Es wurde ferner festgestellt, dass auch durch Abmischungen dieses Basispolymers mit beliebigen anderen Polymeren
35 das pH-gesteuerte Freisetungsverhalten erhalten bleibt,

insofern der Anteil an Basispolymer über 20 Gew.-% aus-
macht. Durch das Abmischen mit anderen, vorzugsweise mit
ionisierbaren Gruppen funktionalisierten Polymeren können
Eigenschaften wie Bioabbaubarkeit, das Freisetzungsver-
halten der aktiven Wirkstoffe und auch die Herstellkosten
günstig beeinflusst werden.

Ein Gegenstand der Erfindung sind somit kosmetische Zube-
reitungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie
Wirkstoffe in einer Mikroverkapselung enthalten, deren
Verkapselungsmaterial im pH-Bereich der Haut abgebaut
wird.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind durch die An-
sprüche gekennzeichnet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ent-
halten die Mittel Mikrokapseln in Mengen von 0,1 bis 10
Gew.-%, insbesondere 0,2 bis 8 Gew.-%, besonders bevor-
zugt 0,5 bis 5 Gew.-%.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Verkapselungsmaterialien
sind Copolymere auf Basis von 60 bis 40 Gew.-% 2-
Dimethylaminoethylmethacrylat, 20 bis 30 Gew.-% Methyl-
methacrylat und 20 bis 30 Gew.-% n-Butylmethacrylat und
Copolymere auf der Basis von jeweils 50 Gew.-%
Methylmethacrylat und Ethylacrylat. Diese Verbindungen
und ihre Herstellung sind beschrieben in der
DE-B-1 617 751 sowie der EP-A-0 181 515.

Die entsprechenden Handelsprodukte sind unter dem Marken-
namen EUDRAGIT[®] der Firma Röhm GmbH, Darmstadt erhält-
lich.

Durch Variation des Copolymerisationsgrads kann die Zusammensetzung des Polymers so eingestellt werden, dass das resultierende Verkapselungsmaterial oberhalb von pH 5 löslich, quellbar und durchlässig wird.

5

Die erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Copolymere auf Basis von 50 Gew.-% 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, 25 Gew.-% Methylmethacrylat und 25 Gew.-% n-Butylmethacrylat sind dadurch gekennzeichnet, dass sie mittlere
10 Molmassen von 50.000 bis 250.000 g/mol aufweisen, wobei die vorzugsweise verwendeten Materialien solche im Bereich von 100.000 bis 200.000 g/mol, insbesondere 130.000 bis 170.000 g/mol aufweisen sollen.

15 Es ist zudem möglich, dieses Basis-Copolymer in Abmischung mit anderen natürlichen oder synthetischen Polymeren zu verwenden, solange sichergestellt ist, dass die pH-gesteuerte Öffnung der resultierenden Gemische erhalten bleibt.

20

Typische Beispiele für Wirkstoffe, wie sie im Bereich der kosmetischen Zubereitungen eingesetzt werden sind Tenside, kosmetische Öle, Perlglanzwachse, Stabilisatoren, antimikrobielle Wirkstoffe, entzündungshemmende
25 Wirkstoffe, Pflanzen-, Hefe- und Algenextrakte, Vitamine, Vitaminderivate und -komplexe, Aminosäuren und Aminosäurederivate, bioaktive Lipide wie Cholesterol, Ceramide und Pseudoceramide, Deodorantien, Antitranspirantien, Antischuppenmittel, UV-Lichtschutzfaktoren, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Tyrosinase-Inhibitoren (Depigmentierungsmittel), Parfümöle und Farbstoffe. Bevorzugt eingesetzte Wirkstoffe sind diejenigen, welche in nicht verkapselter Form entweder in Formulierungen

nicht stabil einarbeitbar sind oder zumindest nicht über längere Lagerzeiträume stabil bleiben.

Die kosmetischen Zubereitungen für die Behandlung der Haut sind praxisübliche Formulierungen, welche die für die jeweiligen Anwendungszwecke typischen Bestandteile in den üblichen Mengen enthalten. Diese Formulierungen sind dem Fachmann bekannt und können so verwendet werden, vorausgesetzt der pH-Wert liegt außerhalb des Bereichs in dem die Zerstörung des verwendeten Verkapselungsmaterials auftritt.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

Polymer:

Copolymer auf Basis von 50 Gew.-% 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, 25 Gew.-% Methylmethacrylat und 25 Gew.-% n-Butylmethacrylat und einem mittleren Molgewicht von ca. 150.000 g/mol (EUDRAGIT[®] E 100, Röhm GmbH):

Beispiel 1:

Es werden 5 g Polymer in 30 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 0,1 g Aluminiumtristearat als Emulgator und 0,5 g Tocopherol als Wirkstoff hinzugegeben. Diese Lösung wird für 20 Minuten bei 10 °C und 250 U/min gerührt und anschließend zu 200 ml 10 °C kaltem Paraffinöl gegeben. Die entstandene Reaktionslösung wird für weitere 4 Stunden bei 190 U/min bzw. 500 U/min gerührt anschließend abfiltriert und mit 50 ml n-Hexan gewaschen. Die entstandenen Kugeln werden bei Raumtemperatur getrocknet.

Ergebnis:

Es entstehen gleichmäßig geformte Kugeln die einen mittleren Durchmesser von 600 μm aufweisen. Die Kugeln kleben nicht zusammen und liegen somit einzeln vor. Ein pH-gesteuertes Öffnen der Kapseln ist mit Salzsäure (pH-Wert 5,5), sowie in einer Pufferlösung welche auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist, möglich. Durch Zugabe des Puffers zu den Kugeln ist nach etwa 15 Minuten unter dem Mikroskop ein Austreten des Wirkstoffs zu erkennen. Nach weiteren 45 Minuten löst sich die Kugel langsam auf und der Wirkstoff wird deutlich sichtbar.

Beispiel 2:

Es werden 1 g Polymer in 30 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 0,1 g Aluminiumtristearat als Emulgator und 0,5 g Liponsäure als Wirkstoff hinzugegeben. Diese Lösung wird für 20 Minuten bei 10 °C und 250 U/min gerührt und anschließend zu 200 ml 10 °C kaltem Paraffinöl gegeben. Die entstandene Reaktionslösung wird für weitere 4 Stunden bei 200 U/min gerührt anschließend abfiltriert und mit 50 ml n-Hexan gewaschen. Die entstandenen Kugeln werden bei Raumtemperatur getrocknet.

Ergebnis:

Es entstehen gleichmäßig geformte Kugeln die einen mittleren Durchmesser von 200 μm aufweisen. Die Kugeln kleben nicht zusammen und liegen somit einzeln vor. Ein pH-gesteuertes Öffnen der Kapseln ist mit Salzsäure (pH-Wert 5,5), sowie mit Puffer (pH-Wert 5,0) möglich. Durch Zugabe des Puffers zu den Kugeln ist nach etwa 10 Minuten unter dem Mikroskop ein Austreten des Wirkstoffs zu erkennen. Nach weiteren 30 Minuten löst sich die Kugel langsam auf und der Wirkstoff wird deutlich sichtbar.

Beispiel 3:

Es werden 5 g Polymer in 30 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 0,5 g Emulgator (z.B. Aluminiumtristearat) und 0,5 g Menthol hinzugegeben. Diese Lösung wird für 20 Minuten bei 10 °C und 250 U/min gerührt und anschließend zu 200 ml 10 °C kaltem Paraffinöl gegeben. Die entstandene Reaktionslösung wird für weitere 4 Stunden bei 250 U/min gerührt anschließend abfiltriert und mit 50 ml n-Hexan gewaschen. Die entstandenen Kugeln werden bei Raumtemperatur getrocknet.

Ergebnis:

Es entstehen gleichmäßig geformte Kugeln die einen mittleren Durchmesser von 150 µm aufweisen. Die Kugeln kleben nicht zusammen und liegen somit einzeln vor. Ein pH-gesteuertes Öffnen der Kapseln ist mit Salzsäure (pH-Wert 5,5), sowie mit Puffer (pH-Wert 5,0) möglich. Durch Zugabe des Puffers zu den Kugeln ist nach etwa 10 Minuten unter dem Mikroskop ein Austreten des Wirkstoffs zu erkennen. Nach weiteren 30 Minuten löst sich die Kugel langsam auf und der Wirkstoff wird deutlich sichtbar.

Beispiel 4:

Es werden 2,5 g Polymer mit 2,5 g Poly(dl-lactid-co-glycolid) in 30 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 0,1 g Emulgator (z.B. Aluminiumtristearat) und 0,5 g Vitamin E hinzugegeben. Diese Lösung wird für 20 Minuten bei 10 °C und 250 U/min gerührt und anschließend zu 200 ml 10 °C kaltem Paraffinöl gegeben. Die entstandene Reaktionslösung wird für weitere 4 Stunden bei 250 U/min gerührt anschließend abfiltriert und mit 50 ml n-Hexan gewaschen. Die entstandenen Kugeln werden bei Raumtemperatur getrocknet.

Ergebnis:

Es entstehen gleichmäßig geformte Kugeln die einen mittleren Durchmesser von 300 μm aufweisen. Die Kugeln kleben
5 nicht zusammen und liegen somit einzeln vor. Ein pH-gesteuertes Öffnen der Kapseln ist mit Salzsäure (pH-Wert 5,5), sowie mit Puffer (pH-Wert 5,0) möglich. Durch Zugabe des Puffers zu den Kugeln ist nach etwa 12 Minuten unter dem Mikroskop ein Austreten des Wirkstoffs zu erkennen.
10 Nach weiteren 40 Minuten löst sich die Kugel langsam auf und der Wirkstoff wird deutlich sichtbar.

pH-gesteuertes Freisetzen des Wirkstoffs mit Pufferlösung (in vitro):

15 Die entstandenen Kugeln aus Versuch 1 werden in Pufferlösung pH 5,0 (Merck) gegeben und nach unterschiedlichen Zeiten photometrisch gemessen (Wellenlänge 332 nm). Die Extinktion ist direkt proportional dem freigesetzten prozentualen Anteil des Wirkstoffs.
20

Einwaage:

0,5 g Kugeln/50 ml Pufferlösung

Zeit	Freisetzung
	%
20 sec	53,5
1 min	69,0
2 min	85,9
2,30 min	89,4
3 min	91,7
3,30 min	96,4
4 min	100

pH-gesteuertes Freisetzen des Wirkstoffs auf der Haut
(in vivo):

Es wurde eine klassische Hautpflege-Creme auf Basis einer
5 W/O-Emulsion hergestellt. Hierzu wurde eine Ölphase aus
45,6 g Paraffinöl und 2,4 g ABIL EM 90 (Goldschmidt) vor-
gelegt und mit einem MIG-Rührer bei 450 U/min gerührt. In
diese wurde eine Wasserphase aus 147,2 Wasser, 4,0 g Gly-
cerin und 0,8 g NaCl innerhalb von 3 min hinzugegeben und
10 danach 3 min bei 1.300 U/min homogenisiert. Abschliessend
wurde mit Zitronensäure auf einen pH-Wert von 6,5 einge-
stellt und in die fertige Creme 1 Gew.-% der erfindungs-
gemäßen Mikrokapseln mit Liponsäure als Wirkstoff (herge-
stellt wie in Beispiel 2 beschrieben) hineingerührt.
15 Diese Formulierung wurde bei Raumtemperatur und in der
Wärme bei 40 °C über einen Zeitraum von insgesamt 2 Mona-
ten gelagert. Während dieser Zeit wurden im Wochenabstand
Proben entnommen, die Form der Kapseln mikroskopisch
untersucht und nach Filtration der Kapseln die Creme-
20 Formulierung mittels HPLC-Analytik auf ihren Gehalt an
freigesetzter Liponsäure kontrolliert. Als Ergebnis
zeigte sich, dass unter den beschriebenen Bedingungen die
Mikrokapseln über die gesamte Lagerzeit stabil blieben
und ebenso kein Austritt von Wirkstoff in die Creme zu
beobachten war. Die pH-induzierte Öffnung der Kugeln
25 wurde überprüft, indem die Creme auf die Haut von insge-
samt 6 Testpersonen aufgetragen wurde und die Stellen an-
schließend mit einem Klebeband überdeckt wurden.

30 Nach einer Einwirkzeit von einer Stunde wurde das Klebe-
band mit den daran anhaftenden Kapseln bzw. Kapselrück-
ständen von der Haut entfernt und unter dem Mikroskop be-
trachtet. Unter dem Mikroskop war deutlich zu erkennen,
dass eine Öffnung der Polymerkapseln unter den sauren pH-
35 Bedingungen der Haut stattgefunden hat.

Ein identisches Ergebnis konnte auch dadurch erreicht werden, dass größere Kapseln direkt der Creme entnommen wurden und ebenfalls nach Klebeband-Fixierung auf der Haut nach einer Stunde von der Haut entfernt wurden und
5 danach mikroskopisch untersucht wurden. Auch hier zeigte sich der erhoffte Effekt, da kein intaktes Kapselmateriale mehr zu finden war.

Patentansprüche:

1. Kosmetische Zubereitungen enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe in einer Mikroverkapselung, dadurch gekennzeichnet, dass deren Verkapselungsmaterial im pH-Bereich der Haut durchlässig und/oder abgebaut wird.
2. Kosmetische Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitungen zusätzlich nicht-mikroverkapselte Wirkstoffe enthalten.
3. Kosmetische Zubereitungen gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, an Mikrokapseln enthalten.
4. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie Mikrokapseln enthalten, deren Verkapselungsmaterial aus Copolymeren auf Basis von 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, Methylmethacrylat und n-Butylmethacrylat bestehen.
5. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie Mikrokapseln enthalten, deren Verkapselungsmaterial aus Copolymeren auf Basis von 60 bis 40 Gew.-% 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, 20 bis 30 Gew.-% Methylmethacrylat und 20 bis 30 Gew.-% n-Butylmethacrylat bestehen.
6. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie Mikrokapseln enthalten, deren Verkapselungsmaterial

aus Copolymeren auf Basis von 2-Dimethylaminoethylmethacrylat, Methylmethacrylat und n-Butylmethacrylat mit einer mittleren Molmasse von 50.000 bis 250.000 g/mol bestehen.

5

7. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzliche Anteile an Verkapselungsmaterialien ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Gummiarabicum, Agar Agar, Agarose, Maltodextrine, Alginsäure, Alginaten, Fetten, Fettsäuren, Cetylalkohol, Collagen, Chitosan, Lecithin, Gelantine, Albumin, Schellack, Polysacchariden, Cellulosen, Celluloseestern, Celluloseethern, Stärkeethern, Stärkeestern, Polyacrylaten, Polyamiden, Polyvinylalkoholen und Polyvinylpyrrolidon mitverwendet werden.

10

15

20

8. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie näherungsweise sphärische wie knollen- oder kugelförmige Mikrokapseln enthalten, deren Durchmesser von 1 bis 1.000 μm beträgt.

25

9. Kosmetische Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie Mikrokapseln enthalten, deren Verkapselungsmaterial sich bei pH-Werten von zwischen ca. 4,6 bis ca. 6,0 zersetzt.

Zusammenfassung:

5 Gegenstand der Erfindung sind kosmetische Zubereitungen,
welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie Wirkstoffe
in einer Mikroverkapselung enthalten, deren Verkapselungs-
material im pH-Bereich der Haut durchlässig und/oder
abgebaut wird.